

FACULTÉ MIXTE
DE
MÉDECINE GÉNÉRALE ET COLONIALE ET DE PHARMACIE 10
DE MARSEILLE

Contribution à l'Etude du Traitement des Meningites à Pneumocoques par la Pénicilline

THÈSE

présentée et publiquement soutenue devant la Faculté Mixte de Médecine Générale
et Coloniale et de Pharmacie de Marseille

Le 25 Février 1947
PAR

LEONETTI MARC

né le

9 Juillet 1920, Palneca (Corse)

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MEDECINE

MM. les Professeurs

Examineurs
de la Thèse

MATTEI
RECORDIER
AUDIER
PAILLAS

Président

Assesseurs

IMPRIMERIE D'ÉDITIONS PROVENÇALES
Aix-en-Provence
1948

FACULTÉ MIXTE
DE
MÉDECINE GÉNÉRALE ET COLONIALE ET DE PHARMACIE
DE MARSEILLE

Contribution à l'Etude du Traitement
des Meningites à Pneumococques
par la Pénicilline

THÈSE

présentée et publiquement soutenue devant la Faculté Mixte de Médecine Générale
et Coloniale et de Pharmacie de Marseille

Le 25 Février 1946

PAR

LEONETTI MARC

né le

9 Juillet 1920, Palnéca (Corse)

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MEDECINE

MM. les Professeurs

Examineurs
de la Thèse

} MATTEI
RECORDIER
AUDIER
PAILLAS

Président

{ Assesseurs

IMPRIMERIE D'ÉDITIONS PROVENÇALES

Aix-en-Provence

1948



A mon PÈRE et à ma MÈRE,

*Que cette thèse soit l'humble témoignage de tout
l'amour que j'ai pour eux.*

A ma SŒUR et à mon FRÈRE,

A mes Cousins,

SANTA et Gaspard SANTONI,

avec toute mon affection

A mes Amis,

Mlle BRUN, M.-T. BARTOLI, Santa LEONETTI

Dr SANTONI Dominique

SANTONI Pierre

MARI Toussaint

A notre Président de thèse et cher Maître,

Monsieur le Professeur C. MATTEI.

*Toute notre gratitude pour avoir bien voulu inspirer
et guider notre thèse. L'accueil paternel qu'il nous a tou-
jours réservé en nous recevant dans son service, la cul-
ture que nous y avons reçue seront pour nous l'objet
d'une profonde reconnaissance.*

A MM. les Professeurs AUDIER, RECORDIER, PAILLAS.

A mes Maîtres de l'Hôpital de Grasse,

Docteurs COLOMBAN
CRAPEZ
MANTÈGUES
REBOUL
RICORD
WETTERWALD

A la mémoire du Dr BRUEL,
dont nous avons eu l'honneur
d'être l'interne.

A Madame la SUPÉRIEURE et sa COMMUNAUTÉ,
très respectueusement.

Au Colonel RICARD, au Commandant ROMAN, à Sœur SIMONE,
toute notre reconnaissance.

PERSONNEL ENSEIGNANT

DE LA FACULTÉ MIXTE DE MÉDECINE GÉNÉRALE ET COLONIALE ET DE PHARMACIE DE MARSEILLE

Doyen : L. CORNIL

Assesseur : J. ROCHE

Doyen honoraire : L. IMBERT

Professeurs honoraires : MM. MOITESSIER, GAUJOUX

COTTE, AUBARET, AUDIBERT, JOYEUX

Chargé de Cours honoraire : M. TIAN

Secrétaire : J. COMTE

Bibliothécaire : Mme PEROL

Professeurs

Anatomie	SALMON
Anatomie Pathologique et Médecine Expéri- mentale	CORNIL
Bactériologie	POURSINES
Chimie Analytique et Hydrologie	RIMATTEI
Chimie Médicale	ROCHE
Clinique Chirurgicale	FIOLLE
Clinique Chirurgicale	MOIROUD
Clinique Exotique	HECKENROTH
Clinique des Maladies Nerveuses	ROGER
Clinique Médicale	OLMER
Clinique Médicale	MATTEI
Clinique des Maladies des Voies digestives et de la Nutrition	MONGES
Clinique Médicale Infantile	GIRAUD
Clinique Médicale Thérapeutique	POINSO
Clinique Obstétricale et Gynécologique	VAYSSIÈRE
Clinique Ophtalmologique	JAYLE
Clinique Oto-Rhino-Laryngologique	BREMOND
Clinique Urologique	CHAUVIN
Histoire Naturelle	GABRIEL
Histologie	ROMIEU
Histoire Générale et Coloniale	VIOLLE
Médecine Légale	MOSINGER
Parasitologie	SAUTET
Pathologie Chirurgicale	CARCASSONNE
Pharmacodynamie et Matière Médicale	MERCIER
Pharmacie	VIGNOLI
Physiologie	MORIN
Physique	DUBOULOZ
Professeur sans chaire	BEI TRAMI
Professeur sans chaire	BALANSARD

Professeur sans chaire	PIERI
Professeur sans chaire	ARNOUX
Clinique Dermatologique	VIGNE
Clinique de la Tuberculose	BERTHIER

Chargés de Cours

Clinique Dermatologique
Clinique de la Tuberculose

Agrégés en exercice

MM. BRAHIC	MM. GRISOLI
FIGARELLA	HENRY
AUDIER	JOUE
CHOSSON	LAMY
DELPHAUT	LENA
DOR	J. OLMER
IMBERT	PICARD
PAILLAS	RANQUE
RECORDIER	VAGUE
DERRIEN	

Chargés des fonctions d'Agrégés

Physiologie	DONNET
-------------------	--------

Enseignements complémentaires

Anatomie Descriptive et Topographie	GRISOLI
Anatomie Générale	JULLIEN
Chimie Générale	ARNOUX
Chimie Organique	DUMAZERT
Clinique Chirurgicale Infantile	IMBERT
Cryptogamie	PELLISSIER
Embryologie	ROMIEU
Gynécologie	FIGARELLA
Hygiène et Clinique de la première enfance	BERNARD
Médecine Opératoire	LENA
Neuro-Chirurgie	PAILLAS
Neuro-Psychiatrie Infantile	CREMIEUX
Olistrique	CHOSSON
Pathologie Chirurgicale	LAMY
Pathologie des Vieillards	RAYBAUD
Pharmacodynamie (Pharmacie)	DELPHAUT
Propédeutique Chirurgicale	LUCCIONI
Psychiatrie	ALLIEZ
Radiologie Clinique	MATTEI
Toxicologie	GUILLOT

I. — INTRODUCTION

Les étudiants qui effectuèrent leur stage au Centre Régional de Pénicilline, auront eu le privilège d'assister aux diverses étapes, qui, progressivement, amenèrent Monsieur le Professeur Mattei et ses collaborateurs, à vérifier et à préciser les indications de la pénicilline, ainsi que la technique des divers traitements entrepris avec ce remède.

Notre camarade Guy Jouve, a remarquablement exposé la première partie de ces résultats, dans sa thèse : « La Pénicilline et son emploi thérapeutique ». Il nous donne un compte-rendu de tous les travaux du service, et nous connaissons ainsi les échecs ou les succès auxquels nous pouvons nous attendre, suivant les germes en cause, et les affections qu'ils déterminent.

La même année en 1946, Raffaelli confirmait dans sa thèse, les succès du traitement par la pénicilline dans les staphylococcies de la face. De même, les nombreuses observations du service relatives aux suppurations pulmonaires, ont fait connaître les résultats encourageants obtenus, grâce aux installations endo-bronchiques de pénicilline, dont André Barbe a rappelé dans sa thèse, la technique mise en œuvre dans le service.

Vingt-cinq cas de méningites à pneumocoques ayant été traités au centre, il sera intéressant de dégager la

ligne de conduite qui se sera montrée non seulement la plus efficace, mais aussi la plus accessible à tout praticien.

Il semble utile tout d'abord de rappeler rapidement le mode d'action de la pénicilline *in vitro*. Ainsi, après avoir exposé les différents travaux qui permirent de l'utiliser dans les méningites à pneumocoques, il sera possible de justifier le choix des voies employées et des doses injectées.

C'est pourquoi nous donnerons à cet exposé le plan suivant :

I. — *Introduction.*

II. — *Généralités.*

- a) Historique de la question.
- b) De quelques notions pratiques sur les propriétés et le mode d'action de la pénicilline.
- c) Voies utilisées. Concentration et diffusion de la pénicilline par ces voies.

III. — *Conduite générale du traitement* inspirée des travaux effectués à ce jour.

Accidents relatés.

IV. — *Présentation des observations* du service avec leur commentaire.

Réflexions et conclusions qu'elles nous ont inspirées.

II. — GENERALITES

A) Historique

Dès la découverte de la pénicilline, et de ses propriétés, les expériences entreprises permirent de l'utiliser avec le maximum d'efficacité dans de multiples maladies infectieuses.

Ce furent Florey et Coll qui, les premiers, ouvrirent la voie au traitement des méningites à pneumocoques, en établissant deux faits essentiels :

— Les injections intraveineuses ou intramusculaires de pénicilline ne portaient pas cette substance dans le liquide céphalo-rachidien.

— Il était possible de mettre la pénicilline au contact du liquide céphalo-rachidien, sans observer d'accidents. Pour le démontrer ils eurent recours à l'injection sous occipitale chez un chat normal, et constatèrent qu'aucun trouble ne s'en suivait.

Un an plus tard, en 1942, Flemming traita deux méningites, l'une à streptocoques, l'autre consécutive à une ponction lombaire. Il obtint deux succès.

C'est après ces premiers travaux que les malades furent traités. Ainsi Keffer obtenait sept guérisons sur vingt-quatre cas, mais il n'employa pas toujours la voie intra-rachidienne et il s'aperçut que, seule elle était active véritablement,

Dès lors, les observations se multiplièrent dans les pays Anglo-Saxons. Les travaux les plus connus sont ceux de H. Cairns, E. S. Duthie, W. S. Lewin, H. V. Smith en Angleterre, de Dawson et Hobby, Warnig et Smith M. D., Appelbaun et J. Nelson en Amérique.

A titre documentaire, il est intéressant de rappeler qu'en France et en Europe occupées, R. Martin et ses collaborateurs traitèrent les premiers un cas de méningite à pneumocoques, en janvier 1944, grâce à de la pénicilline produite en petites quantités par les laboratoires de Rhône-Poulenc et de l'Institut Pasteur.

Mais ce n'est qu'après l'organisation des divers centres régionaux de pénicilline, que cette dernière fut employée couramment dans les centres hospitaliers. Par la suite, son utilisation dans les méningites à pneumocoques en association avec les sulfamides, devint habituelle.

B) De quelques notions pratiques sur les propriétés et le mode d'action de la Pénicilline

Si le rôle bactériostatique des sulfamides est bien connu, il n'en est plus de même pour la pénicilline. Suivant les auteurs, elle agirait soit par bactériostase ou par lyse, soit comme bactéricide. Nous ne parlerons pas des théories émises pour expliquer ces faits, mais nous retiendrons quelques principes bien établis qui nous paraissent nécessaires pour la clarté de notre sujet.

On admet généralement que la pénicilline agit sur le pneumocoque surtout par le phénomène de la lyse qui, d'après Smith, serait assurée par des modifications structurales de la membrane. Cette action, comme pour les autres microbes, est d'autant plus grande que les germes sont en voie de division.

Les pneumocoques en retard sur la division, échapperaient à la lyse et continueraient à vivre aboutissant à

des microorganismes géants que Bigger appelle « persistants » mais ils ne sont pas résistants. En effet :

— sur un milieu de culture neuf, ces microbes peuvent donner des colonies.

— chez la souris dont le péritoine est infecté, des germes persistants sont à nouveau phagocytés par la pénicilline et offrent une hypertrophie nette avant d'être lysés.

Le moment optimum pour agir sur ces germes, sera celui où ils auront repris leur division. Pour la favoriser Bigger conseille des cures intermittentes.

A côté des pneumocoques persistants, il en existe aussi qui sont résistants, ou dont la sensibilité est moindre. Il ne sera pas inutile pour cela, d'avoir recours avant un traitement, à l' *Agar cup method* ou à la méthode des dilutions en séries, qui permettront de connaître le degré de sensibilité du germe à la pénicilline.

Car si nous n'avons pas rencontré dans la littérature, des cas de résistance acquise, il est à noter qu'on a pu conférer cette propriété à des germes sensibles, en les cultivant au contact de quantités croissantes de Pénicilline. Pour éviter cet écueil, mieux vaut autant que faire se peut, administrer des doses d'emblée efficaces.

Si ces quelques faits rapprochent la pénicilline des sulfamides, il en est cependant qui la distinguent nettement :

— l'autolyse tissulaire ne nuit pas à son action qui est normale en milieu peptoné.

— ses propriétés anti-microbiennes n'entravent pas la vie cellulaire. Il faut atteindre une concentration de 200 U. O. par cm³, pour que les leucocytes présentent les phénomènes de souffrance. A une concentration de 70 U. O. par cm³, l'activité antileucocytaire est nulle d'après Martin et ses collaborateurs.

— enfin elle n'est pas absorbée ni détruite par les bactéries,

L'association de la pénicilline et des sulfamides, non seulement n'est pas une incompatibilité, mais l'acide p. aminobenzoïque exalte l'activité de la pénicilline. Nous n'avons pas noté de résistance croisée entre ces deux corps, et les cas sulfamido-résistants heureusement traités par la pénicilline sont nombreux.

Nous terminerons à dessein sur une particularité de la pénicilline. Administrée par voie générale, elle diffuse très lentement à travers les séreuses, et plus le mal est circonscrit, moins son action est grande. Toutes les fois qu'il faudra passer ces parois, ainsi que dans les affections localisées, il sera nécessaire de la porter *in situ*. C'est pourquoi le choix de la voie à employer est primordial. Il est utile d'en connaître les raisons, ainsi d'ailleurs que le rendement que l'on peut espérer obtenir.

C) Voies utilisées. Concentration.

Diffusion de la Pénicilline dans le L. C. R. par ces voies

Nous avons dit au début de notre exposé que les injections intraveineuses et intramusculaires de pénicilline, n'apportaient pas cette substance au contact du liquide céphalo-rachidien. La molécule est trop grosse pour diffuser à travers les séreuses. On trouve bien dans ces cas des traces de pénicilline, mais elles sont aussitôt éliminées. La diffusion des sulfamides au contraire est telle à travers les méninges, que la sulfamidorachie atteint presque le taux de la sulfamidémie après ingestion de sulfamides.

Faudra-t-il pour cela négliger la pénicillinothérapie générale ? Nous ne le pensons pas et ceci pour plusieurs raisons.

Nous combattons ainsi de notre mieux, le foyer original, quand il n'est pas accessible par voie directe.

Nous éviterons parfois une complication infectieuse toujours possible, surtout pulmonaire.

Nous profiterons peut-être d'une influence sur laquelle le professeur Mattei et ses collaborateurs ont attiré l'attention. Dans les cas de foyers infectieux circonscrits ou isolés, la pénicilline par voie intramusculaire agit favorablement sur l'état général des malades et prépare les voies du traitement local. Dans les abcès pulmonaires par exemple, certains sujets arrivés à un état de cachexie alarmant, voyaient en quelques jours leur état général s'améliorer nettement et permettre ainsi des instillations endobronchiques qu'on n'eut osé entreprendre d'emblée.

L'effet est peut-être moins visible dans la méningite à pneumocoques. Cependant quand elle évoluait en association avec d'autres affections, il était fréquent d'observer chez de pareils malades une résistance plus grande et une récupération plus rapide.

Pour elle comme pour la méningite à méningocoques, il importe selon la formule de Marcel Bloch, d'attaquer le germe de la méningite « par les deux faces sanguine et séreuse ».

Ces raisons semblent assez importantes pour ne pas abandonner la voie intramusculaire. Mais il ne faudra pas oublier, que c'est de la voie intra-rachidienne seule, que nous devons attendre un résultat positif.

1) Voie intra-rachidienne :

— elle seule amène une concentration suffisante pour obtenir une action nette.

— en effet l'injection de 3 à 4.000 U.O. conduit à une concentration telle, qu'elle est dix fois supérieure à la quantité nécessaire à la mort du pneumocoque.

— la diffusion est rapide, la pénicilline arrivant au

contact de tous les espaces baignés par le liquide céphalo-rachidien tout de suite après l'injection.

Et ce contact est suffisamment prolongé, pour que la pénicilline puisse agir efficacement. Rinimelkamph en retrouvait trente et une heures après l'injection. Dans certains cas, les analyses successives de liquide céphalo-rachidien, après injection de 3 à 4.000 U. O., montrent la disparition complète de la substance, trente six heures après. Mais la pénicilline reste souvent plus longtemps dans le liquide céphalo-rachidien.

2) *Injections sous occipitales :*

— les mêmes lois les régissent la concentration et la diffusion dans le LCR sont plus rapidement obtenues. Surtout elles permettent d'éviter les échecs dus à un blocage ou à une pression trop forte.

3) *Injections intra-ventriculaires :*

— en apportant, la pénicilline *in situ*, elles seront dans certaines localisations, la seule voie de salut.

III. — TECHNIQUE GENERALE DU TRAITEMENT INSPIREE DES TRAVAUX EFFECTUES A CE JOUR.

A) Traitement

Avant l'apparition des sulfamides, la méningite à pneumocoques était d'un fâcheux pronostic.

Depuis de nombreuses guérisons ont été signalées, notamment avec l'emploi de la sulfaméthylidiazine qui a augmenté le nombre des succès, HOODS et ses collaborateurs au début signalent dans J.A.M.A. huit guérisons sur 17 cas traités, puis en 1943, quarante trois sur soixante soit une proportion de vingt deux pour cent au dessous de deux ans, de soixante pour cent. au delà Pour DEBART, ce chiffre s'abaisserait à quarante pour cent dans une de leur statistique.

Le principal écueil à la thérapeutique sulfamidée, est la résistance des germes, celle-ci étant soit naturelle soit consécutive à l'accoutumance aux sulfamides. Pour cette raison les rechutes laissaient parfois le médecin complètement désarmé. Il fallait compter aussi sur les accidents et les contre indications ; l'intolérance de l'organisme n'était pas négligeable. Enfin n'oublions pas que des cures persistantes provoquaient parfois ces états d'anémie et de cachexie qui prolongeaient la convalescence.

Ces facteurs n'entraient pas en jeu avec la pénicilline

qui pouvait donc être utilisée sans danger. Mais les premiers résultats publiés ne furent pas brillants. Keffer obtenait sept guérisons sur vingt et un cas. C'est que la pénicilline fut parfois utilisée seule et sans avoir recours aux injections intra-rachidiennes.

C'est pourquoi Chevallier, Vaille, Chassagne, Made-moiselle Giraud (in P.M. 26 Août 1946) prétendent que la pénicilline n'améliore pas le pronostic des méningites à pneumocoques. Pourtant ils ajoutent que sur 52 % des cas rapportés dans les statistiques qu'ils utilisent, il y a douze guérisons sur vingt six cas sulfamido-résistants. Ce seul fait permet d'affirmer que la principale cause des échecs à la thérapeutique sulfamidée étant surmontée, l'association de cette dernière à la pénicilline augmentera le nombre des guérisons.

Nous avons vu d'ailleurs dès le début, que l'acide p. aminobenzoïque exaltait l'activité de la pénicilline, qu'il n'y avait pas de résistance croisée entre cette dernière et les sulfamides. Aussi l'association de ces deux agents fut-elle utilisée de bonne heure. Les résultats en sont très variables :

- Appelbaun et Nelson ont 16 guérisons sur 67 cas.
- Sweet 7 sur 16.
- Une statistique du JAMA 11 sur 12.
- Harford et ses collaborateurs 8 sur 9
- Cairus, Duthie, Lewine et Smith 12 sur 16
- Dawson et Hobby 4 sur 4.

Ce qui nous frappe dans cette statistique, c'est la grande différence des pourcentages allant de 39 à 90 %.

Nous pouvons expliquer ce fait par la diversité des techniques employées, et plus encore peut-être, par la plus ou moins grande précocité du traitement pénicillé. Nous essayerons malgré tout, de donner le point de vue le plus communément adopté, selon les travaux que nous avons pu connaître ;

1) — PENICILLINE

a) *Voie intramusculaire.*

25 à 50.000 unités toutes les trois heures semblent les doses les plus communément adoptées. Si au début elles n'étaient pas atteintes c'est que les quantités de pénicilline disponible, pouvaient alors décider, suivant la gravité du cas traité, du nombre d'unités et de doses à injecter. C'est peut-être pour cette raison que certains suspendaient le traitement par voie intramusculaire, quelques jours après l'arrêt des injections par voie intra-rachidienne, dès la guérison apparente. Mais actuellement l'expérience a montré qu'il fallait vraiment frapper vite fort et longtemps.

b) *Voie intra-rachidienne.*

Pour les adultes 10 à 20.000 unités par jour.

Pour les enfants 5 à 10.000 unités par jour.

La fréquence des injections est essentiellement variable. Elles sont généralement quotidiennes. Certains conformément aux théories émises par Bigger, les ont espacées de deux jours même, croyant ainsi augmenter l'efficacité de la pénicilline, en permettant la division des pneumocoques persistants.

Dans les diverses statistiques, le nombre total d'unités ainsi utilisées est de 30 à 200.000 si l'on excepte les rechutes. Cette grande différence vient surtout des techniques employées, plutôt que de la gravité des cas. Certains praticiens partent du principe que le liquide céphalo-rachidien peut être rendu stérile avec des doses assez faibles auxquelles on peut se maintenir. D'autres sont retenus, par la crainte des accidents, ainsi Cairns et ses collaborateurs ne dépassent pas 10.000 unités à cause de réactions méningées possibles. Par contre Dawson et Hobby font 10.000 unités par jour. Waring et Smith injectent la

même quantité deux fois par jour, sans préjudices pour leurs malades. Il nous a semblé qu'avec de fortes doses, les rechûtes aient été moins fréquentes, les guérisons plus nombreuses, les sequelles plus rares. C'est ce que nous avons également constaté dans le service où les malades ont rarement reçu moins de 400.000 unités par voie intra-rachidienne. Certes des réactions méningées furent observées, mais toujours sans gravité.

C'est pourquoi, on jugea préférable d'adopter la technique suivante : injections biquotidiennes à raison de 10.000 unités chaque fois, jusqu'à guérison et obtention d'un liquide clair et stérile.

c) *Voie sous occipitale.*

Elle est utilisée d'emblée par certains pour obtenir une concentration plus forte et une diffusion plus rapide dans le liquide céphalo-rachidien. En dehors d'un cloisonnement ou d'une hypertension du L.C.R., elle ne semble pas d'après certains auteurs plus active que l'injection intra-rachidienne de pratique plus courante et plus facile.

Pourtant l'expérience a montré, que même en dehors des cloisonnements, la pénicilline était parfois retrouvée dans le L.C.R., agirait-elle autrement par diffusion ; son action serait-elle insuffisante dans ces cas-là ? C'est pourquoi les injections sous-occipitales amélioreraient peut-être le pronostic des méningites à pneumocoques en permettant une diffusion plus sûre, plus rapide. Nous citerons pour illustrer cette hypothèse, une observation d'un sujet traité par le Docteur Ricord, Chirurgien des Hôpitaux de Grasse.

Il s'agit d'un enfant de 14 ans transporté à l'hôpital à la suite d'une chute sur la tête survenue le 24 Juillet 1946.

L'examen clinique et radioscopique montrent à gau-

che, un enfoncement du frontal avec fractures esquilleuses de l'orbite et du nez, ouverture large du sinus frontal, irradiation vers la base au niveau de la lame criblée de l'héthmoïde, large déchirure de la dure-mère avec issue de matière cérébrale aux dépens du lobe frontal gauche. Pas de troubles moteurs ni perte de connaissance. L'intervention d'urgence est décidée au milieu de la nuit sous anesthésie locale ; voici brièvement le protocole opératoire :

— Excision de la plaie cutanée.

— Esquillectomie comportant l'ablation presque totale de l'orbite jusqu'à la fente sphénoïdale.

— Fermeture de la dure-mère, rendue difficile au niveau de la base.

— Fermeture de la plaie superficielle en deux phases et injection de 50.000 unités de pénicilline dans la cavité résultant de la perte de substance cérébrale.

Le blessé reçoit en outre 1.000.000 unités de pénicilline, dose renouvelée chaque jour par la même voie. La température présente des rémissions matinales, mais n'atteint pas la normale, nous faisant redouter une complication et le 30, en effet, c'est un syndrome méningé qui se déclare.

Une injection s/o de 100.000 unités pénicilline est faite après soustraction d'une quantité égale de L.C.R. qui est louche et hypertendu, 50.000 unités sont injectées dans la région frontale gauche à travers la plaie.

Tout semble rentrer dans l'ordre quand le 2, les mêmes phénomènes se reproduisent avec en plus des signes d'encéphalite ainsi qu'une paralysie du facial inférieur à gauche et du M.O.C. à droite. Nous répétons la même manœuvre ce jour-là ainsi que le 4 Août à l'occasion d'un nouveau clocher thermique et le 7 également. Le liquide est légèrement trouble à ce moment, les réflexes sont revenus, il persiste seulement une paresse du cutané plantaire à gauche.

Ayant constaté une reprise régulière de la température survenant tous les trois jours, le Docteur Ricord décide de faire des injections s/o tous les deux jours, c'est à dire le 9 et le 11 à raison de 100.000 unités chaque fois.

Nous sommes heureux de noter une baisse progressive de la courbe thermique jusqu'à la normale, la disparition de la paralysie faciale gauche, le retour des réflexes cutanés et plantaires. Seule persiste une paralysie de M.O. C. à droite avec ptosis d'immobilité de l'œil et mydriase.

Cet enfant a été revu trois mois après, les mouvements de l'œil droit s'ils sont toujours limités sont redevenus presque normaux et laissent prévoir une guérison définitive à bref délai.

Nous voyons quel est l'intérêt de cette observation.

Alors qu'habituellement, nous pouvions seulement affirmer l'action stimulatrice de la pénicilline sur les sulfamides, ici, nous concluons d'une façon certaine à l'heureuse influence de la pénicilline seule, sans apport de sulfamides.

La technique est aussi instructive, l'échec de la voie I. M. la nécessité de porter la pénicilline in situ. C'est ce que révèle la chute brusque de la température dès la première injection s/o. Signalons également l'importance de la fréquence des injections. La rémission de la température n'a été définitive que lorsque ces injections ont été pratiquées à 48 heures d'intervalle, permettant ainsi d'obtenir une suffisante à la mort du pneumocoque.

Malgré les fortes doses employées nous avons seulement noté le 7 des phénomènes bulbaires avec apnée et troubles du rythme respiratoire accentués mais passagers.

La paralysie du M.O.C. pourrait être imputée à la pénicilline puisqu'elle s'est notablement améliorée après l'arrêt du traitement bien que la possibilité d'un hématoxyme se résorbant lentement ne soit pas à rejeter.

d) Voie intra-ventriculaire.

C'est à elle que Cairns et ses collaborateurs ont recours toutes les fois que se manifestent des signes de méningite basilaire ou de cloisonnement. Martin et Sureau ont injecté 20.000 unités dans les ventricules d'un nourrisson de quatre mois, le Professeur Paillas 40.000 chez un adulte sans aucun accident. Elle sera parfois l'ultime ressource devant des méningites évoluant sans amélioration.

Enfin des interventions chirurgicales diverses ont été entreprises. Elles ont permis de porter la pénicilline dans des foyers qui entretenaient l'infection et d'assurer ainsi la guérison.

2. — SULFAMIDES.

Avec la sulfaméthyldiazine, certains atteignent après absorption par voie bucale, des concentrations dans le L.C.R. jusqu'à 55 mg %. Mais la plupart des praticiens se maintiennent à des chiffres plus bas. En général, les doses des premiers jours sont de 8 à 12 g chez l'enfant. Elles sont ensuite progressivement diminuées jusqu'à 4 et 6 g. pour être continuées à ce taux pendant une période variable suivant les auteurs.

Ceux qui considèrent les sulfamides comme agents thérapeutiques de base, les donnent jusqu'à deux semaines après la guérison apparente.

D'autres les cessent quelques jours après les injections intra-rachidiennes de pénicilline, n'utilisant plus que celle-ci par la suite en intramusculaires.

Par ces données générales sur le traitement des méningites à pneumocoques, nous voyons combien celui-ci est variable. Il ne faut donc pas s'étonner si les résultats sont différents, si certains ont refusé de voir dans la pénicilline un agent thérapeutique d'un meilleur rendement.

Par contre l'unanimité semble s'être réalisée sur la nette amélioration du pronostic des méningites du nourrisson. Alors qu'avec les sulfamides, les statistiques ne donnaient pas des chiffres de guérisons supérieurs à 22 % avec la pénicilline, nous pouvons penser que les chances de succès seront sensiblement les mêmes que celles de l'adulte. Warring et Smith ont traité 8 nourrissons avec 1 seul échec dû à un traitement commencé in extrémis. Des résultats si encourageants n'ont jamais été signalés avec les sulfamides.

B. — Accidents observés.

Ils se produisent rarement et sont généralement bénins.

Disons tout de suite, que le médecin pourra retrouver les divers incidents signalés en injections intra-musculaires. Nous les résumons brièvement en priant le lecteur de bien vouloir se rapporter à la thèse de Guy Jouve.

Eruption bulleuse éphémère avec reprise thermique le sixième jour.

Reprise thermique les sixième et dixième jours que rien n'expliquait.

Nous étudierons plus spécialement les accidents consécutifs aux injections par des voies particulières au traitement des méningites à pneumocoques. Nous voulons parler des voies intra-rachidienne et intra-ventriculaire.

1°) Voie intra-ventriculaire :

Au centre, cette voie ne fut utilisée qu'une seule fois par le Professeur Paillas sans accident. Cependant nous n'oublions pas de citer l'article du médecin général Cairns publié dans « LANCET 20 Mai 1944 ».

a) après une injection de sels de calcium ou de sodium, contenant 50 U.O. par cc des réactions légères furent observées. Plaques érythémateuses de la peau du thorax

et des membres apparaissent ou disparaissent tour à tour, transpiration, augmentation du pouls, quelques fois vomissements. Ces accidents n'ont pas été observés avec des solutions plus raffinées. Ils semblent dus à une irritation du troisième ventricule par des impuretés. Cushing avait obtenu les mêmes résultats en 1931 en employant la Pilocarpine et les extraits pituitaires.

b) Une solution de sels de Na contenant 1000 U.O. par cc injectée dans le ventricule latéral donne une réaction sévère. Cette réaction commence par les mêmes manifestations que dans le cas précédent, puis le malade présente un épisode cérébelleux débutant par une débacle intestinale suivie de somnolence, confusion mentale, dilatation des pupilles, hoquet, nystagnus, troubles du rythme respiratoire. Pendant quelques heures s'établit une hémiparesie droite. Les symptômes aigus après rétrocession, laissèrent une paralysie du voile du palais accompagnée d'une dysphalgie qui dura deux mois.

c) En se servant d'une solution de sels de Na, de pureté plus grande contenant 500 U.O. par cc, on constate, que cette solution ne donne rien.

d) Un lot de pénicilline à 300 U.O. par mg provoquait une hyperleucocytose stérile dans le liquide céphalo-rachidien avec plus de 800 globules blancs par cc.

2°) Voie intra-rachidienne.

A part une atrophie optique signalée une fois, les injections intra-rachidiennes n'ont pas donné lieu à de graves accidents. Voici ceux dont nous avons eu connaissance par littérature :

- Douleurs dans les membres inférieurs et le rachis.
- Convulsions survenues chez un nourrisson au moment ou dans les instants qui suivaient l'injection, cédant par un traitement approprié et n'ayant eu aucune

suite. C'est L. Rouques qui rapporte ces faits dans la presse médicale du 31-8-1946, d'après les travaux de N. Vezuia. L'action convulsivante de la pénicilline avait déjà été notée par Jonhson et Walker chez un nourrisson de 22 mois ; ils constatèrent en outre que l'application de pénicilline sur le cortex de l'animal et de l'homme produisait des convulsions. D'après N. Veniza le facteur convulsif et le facteur antibiotique, ne feraient qu'un. Selon les mêmes auteurs en outre, les injections I.V. ou I.M. de pénicilline seraient susceptibles de modifier l'électro-encephalogramme au cours d'état n'intéressant pas directement le système nerveux central.

— Remmelkamp et Keffer ont montré que même diluée, la pénicilline intra-rachidienne provoque une lymphocytose nette.

C'est ce qui a été remarqué dans le service. Nous verrons plus loin que chez trois des malades présentés, cette lymphocytose s'est accompagnée de signes méningés qui auraient pu faire croire à une rechûte. Il ne s'agissait que d'une méningite pénicillique analogue à celles rencontrées parfois au cours des injections intra-rachidiennes du sérum.

Avec une rétention vésicale survenue deux jours après l'arrêt du traitement, ce sont les deux seuls incidents qui furent rencontrés dans le service.

CONTRIBUTION A L'ETUDE DU TRAITEMENT DES MENINGITES A PNEUMOCOQUES

Cette étude porte sur vingt cinq malades traités de juin 1945 à mars 1946 dans le service du centre régional de pénicilline, dirigé par Monsieur le Professeur Mattei et ses collaborateurs.

Nous regrettons que certaines difficultés matérielles contre lesquelles ont constamment à lutter le Professeur Mattei et ses aides, nous aient empêché de donner de plus amples renseignements. Certaines observations y auraient gagné en intérêt. Nous sommes persuadés cependant que l'expérience de la pénicilline acquise par nos maîtres et le nombre des cas présentés sont des bases solides sur lesquelles nous pouvons nous appuyer pour justifier cette thèse.

OBSERVATION n° 1

LEG... Alain, 3 ans $\frac{1}{2}$, entré le 16 février 1945.

Méningite à pneumocoques ayant débuté quatre jours avant l'hospitalisation. A reçu depuis le début de la maladie 12 g. de sulfamides. A l'entrée état extrêmement grave avec cyanose, agitation, rythme respiratoire irrégulier, température 40°, bouche sèche, lèvres fuligineuses et herpès,

Syndrome méningé peu marqué. La ponction lombaire ramène un liquide clair, 40 éléments avec polynucléaires prédominant, 0,40 d'albumine, pas de germes.

La pénicilline est administrée aussitôt par voie générale à raison de 12.500 U. O. toutes les trois heures, associé à la thiazomide.

Le lendemain matin la température a un peu baissé, mais l'état général reste aussi grave. Liquide céphalo-rachidien légèrement trouble. Injection intra-rachidienne de 10.000 U.O., les doses par voies générales sont portées à 20.000 U.O. toutes les 3 heures.

Le 18 amélioration sensible de l'état général.

Le 19, le malade sort du coma.

Les doses de pénicilline sont alors diminuées.

Le 22, clocher thermique à 38°5, sans aucune aggravation clinique.

Le 25, le malade peut être considéré comme guéri et il sort le 28.

Nous avons donc obtenu la guérison avec :

— 10.000 U.O. en injections intra-rachidienne.

— 1.000.000 par voie générale à raison de 200.000 U.O. par jour.

— 34 g. de thiazomide.

Ce qui nous retiendra ici c'est que nous n'avons eu recours qu'à une seule injection par voie intra-rachidienne. Les sulfamides semblent avoir eu une plus grande importance que dans les autres cas.

Nous signalerons aussi le clocher thermique, survenu six jours après le début du traitement. Il ne s'est accompagné d'aucun signe clinique, n'a eu aucune suite puisque le lendemain la courbe redevenait normale.

OBSERVATION n° 2.

AND... René.

Méningite à pneumocoques après otite et mastoïdite opérées. A reçu chez lui, dans la première semaine, un million et demi de pénicilline sans résultat, puis du 8^e au 11^e jour, 36 g. de dagéan. A son entrée, malade sub comateux et délirant. Trente six heures après le début du traitement amélioration nette, le malade est conscient.

Il reçoit dans les 48 heures, deux injections quotidiennes de 25.000 U. chacune dans le rachis. A partir du 3^e jour, une seule injection. Il a reçu en tout avant sa guérison :

- 8.975.000 U.O. en injections intra-musculaires.
- 125.000 en injections intra-rachidiennes.
- 25 g. de dagéan.

Nous notons l'inefficacité absolue de la pénicilline par voie générale puisque 1.000.000 U.O. administrées pendant une semaine, n'ont eu aucun résultat.

Par contre, nous voyons que l'injection intra-rachidienne, a été suivie d'une réaction assez rapide, puisque le malade est devenu parfaitement conscient, 36 heures après. Ici les injections ont été biquotidiennes et les doses plus fortes que précédemment. Nous n'avons observé aucun accident.

OBSERVATION n° 3.

MON... Francis, 13 mois.

Début de la maladie le 10 février 1945. De cette date jusqu'au 15 février, vomissements sans diarrhée ni température. Du 15 au 28, température à 39-40°, puis raideur de la nuque et kernig. Le 28 on fait une ponction qui ramène un liquide trouble. Du 1 au 12 mars, traitement sulfamidé et constitution d'une hémiplegie droite.

Le 12 mars à l'hôpital Pasteur de Nice, on pratique une ponction lombaire, et une ventriculaire qui montrent l'absence du blocage.

L'enfant est alors envoyé à Marseille. A l'entrée son aspect général est assez bon malgré une température à 39°4. On note aussi un léger syndrome méningé avec une hémiplégie droite. L'examen des yeux et des oreilles est négatif, celui du liquide céphalo-rachidien, montre la présence de nombreux pneumocoques.

— 1.280.000 U.O. ont été faites en intramusculaires.

— 120.000 en intra-rachidiennes.

— 36 g. de thiazomide per os.

Le liquide céphalo-rachidien devient stérile, puis 15 jours après les pneumocoques réapparaissent. Pendant ce temps, l'affection évolue avec des alternatives de guérison et d'aggravation. L'enfant est ramené par sa famille après 3 semaines d'hospitalisation dans un état aggravé.

Notons encore l'inefficacité absolue de la pénicilline par voie générale puisque 1.280.000 U.O. administrées, n'ont eu aucun résultat.

L'échec doit être imputé semble-t-il, au traitement trop tardif. N'oublions pas en effet, que cette affection évoluait déjà depuis 1 mois et les perturbations organiques provoquées durant cette période chez un enfant de onze mois, étaient un facteur défavorable trop important pour être négligé. D'ailleurs nous avons obtenu un liquide céphalo-rachidien stérile pendant 15 jours. La réinfection observée a été certainement provoquée par une localisation cérébrale. L'enfant ayant été repris par sa famille, il n'a pas été possible de continuer la lutte et de trouver une cause tangible à cet échec.

OBSERVATION n° 4.

KUN... Louis, entré le 17 mai 1945.

Il avait eu une otite aigüe le 13 février, suivie d'un état sub-fébrile jusqu'en avril. Le 10 mai, l'ouverture d'une collection mastoïdo-jugo-digastrique ramène la température à la normale. Le 13 mai se déclare un syndrome méningé discret certes, mais assez net pour faire une ponction lombaire qui donne un liquide trouble avec :

- 308 leucocytes.
- nombreux pneumocoques.
- une forte proportion de glucose et d'albumine.

A partir du 14, huit grammes de dagénan sont administrés par voie bucale chaque jour sans résultat. C'est la raison pour laquelle il entre à l'hôpital où l'on constate un syndrome méningé des plus nets avec un état sub-comateux et des râles bronchiques à gauche.

Le 17, il reçoit :

- 20.000 U.O. par voie intra-musculaire.
- 20.000 U.O. par voie intra-rachidienne.

Le 18 et le 19 :

- 20.000 U.O. par voie intra-rachidienne.
- 16.000 U.O. par voie intra-musculaire

Le 18 et le 19 :

- 20.000 U.O. par voie intra-rachidienne
- 16.000 U.O. par voie intra-musculaire.

La température tombe à 37°.

Le liquide céphalo-rachidien, bien que légèrement trouble, ne présente plus de germes à la même date.

Les signes méningés rétrocedent.

Les jours suivants seule est maintenue la voie intra-musculaire. La température monte progressivement à 40°, puis descend de la même façon pour atteindre la normale le 30. A l'occasion de cette poussée les signes

cliniques ne sont pas aggravés. Une analyse du liquide céphalo-rachidien a donné la formule suivante :

- liquide clair.
- albumine 0,20 / L.
- cytologie 44 éléments par mm³.
- absence totale de germes.

L'absence de formule avant et après cette poussée fébrile ne nous permet pas de parler de réaction méningée. Ce n'est probablement qu'un accident thermique fréquemment rencontré en pénicillinothérapie. Nous aurons plus loin l'occasion de parler de méningite pénicillique.

Nous n'avons observé aucun autre accident.

Notons que notre malade avait déjà reçu 24 g. de sulfamides sans résultat. La température est tombée à la normale, les signes méningés avaient disparu dès la troisième injection. Par contre le liquide céphalo-rachidien était stérile un jour après le début du traitement.

Le malade sortait guéri après avoir reçu :

- 1.665.000 U.O. par voie intra-musculaire.
- 60.000 U.O. par voie intra-rachidienne en 15 jrs.
- 84 g. de sulfamides en 18 jrs per os.

OBSERVATION n° 5.

M...

C'est un enfant qui est entré dans un état sub-comateux. Sa guérison est obtenue avec 1.300.000 U.O. injectées en partie par voie intra-musculaire l'autre, par voie intra-rachidienne.

OBSERVATION n° 6.

F... 53 ans.

Traité tardivement est décédé 16 heures après son hospitalisation, malgré 40.000 U.O. par voie intra-rachidienne et 120.000 U.O. par voie intra-musculaire,

OBSERVATION n° 7.

A... Yves.

Cet enfant de 14 ans après une otite, a présenté une septicémie à pneumocoques avec des phénomènes méningés. Son état est très grave, la température est à 39°.

Disparition des signes méningés, chute de la température, après 2 injections intra-rachidiennes de 20.000 U.O. à 24 heures d'intervalles. Il sort guéri après avoir eu également 54 g. de sulfamides et 1.697.000 U.O. par voie intra-musculaire.

OBSERVATION n° 8.

MAND... Eugène.

Le 16 mai ce malade fait une bronco-pneumonie qui semble guérie par la thiazomide, le malade étant afébrile du 23 mai au 3 juin.

Le 7 juin après 2 jours de délire, de céphalées, de nausées, il entre à l'hôpital dans un état comateux. Les signes méningés sont nets et le liquide céphalo-rachidien riche en pneumocoques. La température est à 40°.

A partir du 7 ce malade reçoit chaque jour :

- 6 g. de sulfamides.
- 20.000 U.O. par voie intra-rachidienne.
- 160.000 par voie intra-musculaire.

Le 11, il sort du coma, la température oscille entre 38° et 39°, les phénomènes méningés s'ils n'ont pas disparu sont moins importants. Le liquide céphalo-rachidien n'a plus de germe. Le 13, les injections intra-rachidiennes sont abandonnées malgré l'état fébrile du malade. Son état général semble s'améliorer. La pénicilline est continuée jusqu'au 22 par voie intra-musculaire. A cette date

le malade peut-être considéré comme guéri. Il n'a plus de faciès ni de signes méningés. Il a reçu en tout :

- 170.000 U.O. par voie intra-musculaire.
- 120.000 U.O. par voie intra-rachidienne.
- 36 g. de sulfamides.

Ce qui est à signaler ici, c'est la persistance de l'état comateux pendant 5 jours, malgré une chute brusque de 40° à 38° après la première injection.

Comme accident, nous avons eu deux jours après l'arrêt des injections intra-rachidiennes, une rétention vésicale qui a cessé rapidement par la mise en place d'une sonde à demeure et de soins vésicaux.

OBSERVATION n° 9

PER... Joseph, 21 ans.

Ce cas a fait l'objet d'une publication présentée par les Professeurs Mattei et Paillas dans le bulletin du 15 Mars 1946 de la Société Médicale des Hôpitaux de Paris. Nous en reproduisons les principaux passages.

Le malade a été victime le 10 octobre 1946 d'un accident d'automobile : traumatisme cranien par choc sur la région fronto-orbitaire droite, avec coma immédiat sans plaie cutanée. Il reprend connaissance trois ou quatre heures plus tard et vomit du sang. Il présentait alors un énorme hématome orbito-palpébral droit, mais peu à peu l'amélioration est constante, si bien qu'au 5^e jour, il constate une cécité droite. L'examen ophtalmoscopique permet d'envisager une section traumatique du nerf optique droit au niveau de son conduit.

Quatorze jours après le traumatisme, apparition de céphalées puis d'une hyperthermie à 40° et une ponction lombaire révèle une méningite purulente, le germe identifié étant le pneumocoque. Il offrait à ce moment tous les signes d'un coma méningitique aigu, mais la pénicil-

line administrée à partir du 26 octobre par voie intrarachidienne (20.000 deux fois par jour) et 20.000 toutes les trois heures par voie intra-musculaire, ainsi que l'association de sulfadiazine : 8 g. per os, provoquèrent le retour à la conscience et la chute thermique à 38° dès le lendemain. L'amélioration se poursuit ensuite très rapidement.

Alors que la guérison semblait assurée, le 1^{er} novembre il fait brusquement une ascension de température à 40°, une ophtalmie bilatérale et il entre rapidement dans le coma.

L'importance d'une épistaxis lors du traumatisme, l'existence d'épistaxis répétées depuis 5 à 6 jours, permettent d'envisager l'existence d'une fracture de la paroi postérieure du sinus frontal ayant fait communiquer cette cavité septique avec les espaces endo-méningés. De fait l'examen radiographique du crâne montre un trait de fracture de l'angle externe du sinus frontal droit irradiant vers la région ethmoïdale. La pénicilline est continuée à la dose de 200.000 unités en quatre injections, et le lendemain matin, toujours dans le coma, mais la température étant tombée à 37°, PER... est transporté en neurochirurgie.

Durant cette première période, le sujet avait reçu, 2.905.000 unités dont 405.000 par voie intrarachidienne, plus 26 g. de sulfadiazine.

Intervention.

Sous anesthésie locale, tracé d'un scalp frontal droit puis d'un volet à charnière temporale qui permet d'aborder la dure-mère, de la décoller de la paroi postérieure du sinus frontal, et de reconnaître un trait de fracture qui irradie à travers l'ethmoïde jusqu'au canal optique, trait en regard duquel la dure mère présente une brèche de 3 cms. A ce niveau se trouvent des voies purulentes verdâtres, on les aspire et on ferme la brèche méningée, ponction de la corne ventriculaire : liquide

opalescent contenant (40 cg. d'albumine, 48 cellules, dont 75 % de polynucléaires sans germes). Injection de 20.000 U.O. de pénicilline dans le ventricule et de 20.000 sous la dure mère. Puis on trépane le sinus frontal droit où l'on trouve du pus verdâtre, curettage de la cavité, grillage de la muqueuse et fermeture de l'orifice nasal par coagulation, suspension minutieuse de la dure-mère pour exclure l'ouverture antérieure du sinus, dans laquelle on place une mèche de gaze. Fixation du volet à la soie et sutures habituelles.

Les suites opératoires sont simples. La conscience est revenue le soir même. Le syndrome méningé regresse puisque le liquide céphalo-rachidien est clair à la 48^{ème} heure.

A partir de l'intervention, il a reçu encore 1.060.000 U.O de pénicilline par voie intra-musculaire et 265.000 dans le liquide céphalo-rachidien dont 20.000 dans les ventricules.

L'opéré quitte le service le 26 novembre, la plaie opératoire étant parfaitement cicatrisée, avec un excellent état général, mais il garde une atrophie optique droite définitive, due à la blessure du nerf optique par la fracture du canal optique.

COMMENTAIRES.

La mise en communication des espaces sous arachnoïdiens et des cavités septiques de la face est toujours redoutable et il vaut mieux faire un volet cranien pour fermer la brèche durale avant qu'il ne soit trop tard.

L'observation que nous rapportons aujourd'hui montre que la guérison est encore possible, même quand on intervient en pleine méningo-ventriculite aiguë, et que les manœuvres opératoires, se poursuivent dans un foyer purulent.

Ce n'est pas dire que la pénicilline n'ait pas joué un

rôle décisif dans la guérison de notre malade, de trop nombreuses observations connues de tous, plaident en faveur de sa merveilleuse efficacité contre les méningites à pneumocoques pour qu'on soit autorisé à les mettre en doute. D'ailleurs dès la première phase de la méningite présentée par notre malade, l'administration de la pénicilline par voies intra-musculaire et intra-rachidienne avait calmé la température et paraissait devoir juguler l'infection.

Cependant alors que les injections du médicament se poursuivent, nous avons observé une reprise extrêmement brutale et grave de la méningite. C'est que la pénicilline ne pouvait lutter contre la réinfection permanente des méninges par la fistule méningée et qu'il fallait traiter cette source continue pour assurer la guérison. C'est d'autre part que la pénicilline agit d'autant mieux qu'elle est portée davantage au contact du foyer suppuratif et qu'il était nécessaire de l'injecter là où était la suppuration majeure, c'est à dire, ainsi que les constatations opératoires nous ont permis de le noter, les espaces cérébraux antérieurs.

Nous nous permettons d'ajouter que du point de vue médical, cette observation présente un double intérêt :

— malgré le traitement antérieur, la pénicilline a agi, avec la même efficacité et la même rapidité lors de la rechute. Il n'y a donc pas accoutumance des germes, leur sensibilité est restée identique.

— le praticien aura intérêt toutes les fois qu'il se trouve devant une méningite rebelle au traitement ou devant une rechute d'en rechercher la cause dans un foyer circonscrit. Ce sont ces cas qui échappent aux injections intra-musculaires ou intra-rachidiennes. Seul l'apport de la pénicilline in situ tarira la source qui alimente l'infection.

OBSERVATION n° 10.

Bouy... Gustave.

Est hospitalisé le 27 juillet 1945, dans un état comateux. A l'examen, nous notons une raideur complète de la nuque, une contracture extrême des muscles de la gouttière vertébrale qui saillent comme des cordes. Les réflexes rouliens et achilléens sont très vifs et accompagnés à droite d'un babinsky et d'un clonus du pied et de la rotule.

Nous apprenons que le 21 juillet, il a été opéré d'une mastoïdite remontant au 20 avril. Au niveau de la plaie opératoire, écoulement purulent qui semble venir du conduit auditif externe. Le liquide céphalo-rachidien est purulent et contient de nombreux pneumocoques. La température est à 40°.

Aussitôt il reçoit 200.000 unités de pénicilline dont 20.000 en intra-rachidienne. Cette thérapeutique sera la même jusqu'au 1^{er} août. A cette date, il aura pris en outre per os 48 g. de sulfamides.

La température tombe à 38°5 le 29 au soir ; l'écoulement étant toujours purulent, 20.000 U.O. sont injectées localement au niveau de la plaie opératoire. Le liquide céphalo-rachidien reste louche, mais les signes cliniques s'améliorent, le malade qui est sorti de son coma la veille s'alimente et reconnaît son entourage.

Le 1^{er} août, les injections intra-rachidiennes sont suspendues. En effet, à part une légère difficulté à uriner, tout semble être rentré dans l'ordre. Le liquide céphalo-rachidien est devenu clair et sans germes. Aussi les injections intra-rachidiennes sont suspendues, seule sera maintenue la voie intra-musculaire. Des applications

locales seront faites au contact de la plaie opératoire jusqu'au 8 août. Il aura reçu à ce jour :

- 120.000 U.O. par voie intra-rachidienne.
- 1.370.000 par voie intra-musculaire.
- 80.000 localement.

Comme cela est déjà arrivé chez un autre malade, celui-ci a également une rétention urinaire et en plus une légère dyspnée vers le sixième jour du traitement. Ces deux incidents ont été de courte durée et sans suite.

OBSERVATION n° 11.

Fav... Amédée, 47 ans.

Est arrivé le 21 octobre 1945. Méningite post traumatique précédée d'une pneumopathie aigüe traitée à l'hôpital d'Arles. Le liquide céphalo-rachidien est purulent.

Il reçoit aussitôt 8 g. de sulfamides per os et 180.000 de pénicilline, dont 20.000 intra-rachidiennes. Ces doses sont poursuivies jusqu'au 25, sauf pour les sulfamides qui sont graduellement diminuées.

Les injections intra-rachidiennes sont abandonnées à cette date. En effet, la température est tombée à 37°, le liquide céphalo-rachidien n'a plus de germes. Seule persiste une raideur toujours forte de la nuque. Conformément à la technique du service, la pénicilline est continuée par voie générale à raison de 100.000 unités par jour. Elle est arrêtée le 30 quand tous les signes cliniques ont presque disparu, et alors que la température s'était maintenue à 37° depuis six jours déjà. Un examen du liquide céphalo-rachidien confirmait la guérison clinique.

OBSERVATION n° 12.

Bou...

Cette femme a été hospitalisée à la clinique obstétricale pour troubles gravido-cardiaques. La température

qui s'est maintenue à 39° depuis 15 jours, a débuté brusquement par un point de côté. En même temps s'installait une dyspnée vive et un peu plus tard une expectoration purulente et hémoptoïque. Dans la journée du 15 au 16, elle a une hémopthysie de 200 u. environ survenue après un accès de toux. Dans ses antécédents nous trouvons une broncho-pneumonie en 1944 et une première grossesse en 1943 terminée par un avortement de quatre fœtus.

Devant la gravité de son état général elle est accouchée et délivrée d'un enfant avant terme pesant 1720 gr. Le placenta est de 350 gr.

Elle passe aussitôt à la clinique médicale du professeur Olmer. Un syndrome méningé s'étant surajouté à son état pathologique déjà chargé, elle est transportée au centre de la Timone le 4 février.

Avec son facies vultueux, ce sont d'abord les signes méningés qui attirèrent notre attention. Une ponction lombaire faite aussitôt, nous montre un liquide trouble contenant de nombreux pneumocoques, des mononucléaires très altérés et 2 g. 80 d'albumine. L'examen des autres organes révèle la gravité de la situation.

A son hémithorax droit, sub matité accompagnée de l'exagération des vibrations et d'un souffle tubaire au niveau de l'omoplate. A la base quelques râles bulleux.

Au cœur signe d'un rétrécissement mitral, avec roulement diastolique très net à la base.

Son foie hypertrophié et douloureux traduit l'encombrement de la circulation.

Ses ganglions et sa rate sont normaux.

L'expectoration est toujours abondante et purulente. La température est près de 40°.

Un traitement par la pénicilline est aussitôt commencé. Les deux premiers jours elle reçoit 40.000 unités en intrarachidiennes et 30.000 en intra-musculaires. La température est tombée à 37°8 et les signes cliniques semblent

s'améliorer. Mais une réascension thermique s'ébauche et les doses de pénicilline sont augmentées. Par voie intra-musculaire elle a 300.000 unités tous les jours et par voie intra-rachidienne 40.000 du 26 au 27. Elles sont ramenées à 20.000 à partir du 28, car dès lors la température baisse. D'ailleurs le liquide céphalo-rachidien ne contient plus de germes. Les injections intra-rachidiennes seront continuées jusqu'au 2 mars et les intra-musculaires jusqu'au 5, date à laquelle elle aura reçu en tout :

- 1.500.555 U.O. en injections intra-musculaires.
- 240.000 U.O. en injections intra-rachidiennes.

La température est à 37° depuis cinq jours et les signes méningés ont totalement disparu. Son état général est meilleur aussi, l'expectoration n'est plus purulente, le foie par le repos et un traitement diurétique et tonocardiaque est redevenu normal. Les signes d'auscultation pulmonaire sont restés identiques. C'est dans cet état que la malade est renvoyée à la clinique médicale du professeur Olmer.

Cependant le 11 mars, un syndrome méningé apparaît à nouveau avec aggravation brusque des signes fonctionnels. On note de violents accès de toux, de la dyspnée des palpitations et une tachycardie au voisinage de 170 pulsations à la minute, non modifiées par les compressions oculaires ou sino-carotidiennes. Ces phénomènes paraissent s'apaiser puis reprennent leur intensité primitive dès le 3 avril. Le 6, elle passe à nouveau à la Timone.

Les signes sont identiques à ceux du début, mais la défaillance cardiaque avec son arythmie et l'encombrement périphérique est nette. Le souffle tubaire a disparu. Du côté du système nerveux, nous notons en plus une abolition des réflexes tendineux aux membres supérieurs et inférieurs ainsi qu'un Lassègue à 20° bilatéral. Le liquide céphalo-rachidien est louche et contient :

- 2 g. 20 d'albumine.
- 62 éléments par mm³.

- 50 % de polynucléaires.
- 50 % de lymphocytes.
- 5,9 de chlorures.

Du 5 au 7 février, elle reçoit 80.000 U.O. en intra-rachidiennes puis 20.000 par la suite. En intra-musculaires elle reçoit 400.000 U.O. par jour.

Le 10, les réflexes sont redevenus normaux, mais la raideur de la nuque s'accroît. La température varie entre 38 et 39°. La formule du liquide céphalo-rachidien est la suivante :

- 900 éléments à la cellule de Nageotte.
- nombreux polynucléaires altérés.
- albumine 1 g. 60.
- sucre 0.

Son état reste stationnaire. Le 16 cependant la malade est somnolente, sa trachée est encombrée de mucosités ; des rales ronflant sont perceptibles sur toute l'étendue des champs pulmonaires. Une saignée améliore la situation mais passagèrement car M^{me} B... mourait dans l'après-midi du 17 avril. Ce jour-là, la formule de son liquide céphalo-rachidien était la suivante :

- 200 éléments par mm³.
- 20 % de polynucléaires.
- 80 % de lymphocytes.
- 0,20 d'albumine.

Elle avait reçu en tout :

- 280.000 U.O. par voie intra-rachidienne.
- 4.000.000 par voie intra-musculaire.

La première partie de cette observation nous montre la supériorité de la pénicilline sur les sulfamides dans les cas qui ont une longue évolution. Nous connaissons en effet le danger des cures de sulfamides trop prolongées, non seulement par les accidents qu'ils peuvent causer, mais aussi par l'état de déficience dans lequel ils plongent l'organisme. Si à cela nous ajoutons leur inefficacité relative due à l'accoutumance rapide des

germes, nous comprendrons alors le rôle salulaire de la pénicilline.

En effet, chez notre malade qui présentait une méningite à pneumocoques, après un accouchement prématuré commandé par des troubles gravido-cardiaques, et une pneumonie remontant à 1 mois, une nouvelle cure sulfamidée prolongée présentait des inconvénients. Tout d'abord à cause des traitements antérieurs, ensuite par la nécessité où l'on se trouvait de respecter les émonctoires et de favoriser la diurèse. La grande déficience du sujet n'était pas à négliger également.

La pénicilline devait agir rapidement sans pour cela porter préjudice à l'état général. En même temps les autres symptômes s'étaient améliorés. Nous pouvions donc espérer une bonne convalescence quand survint cette rechûte.

Comment pouvons-nous expliquer celle-ci ? Par une faute technique ? Nous ne le pensons pas.

En effet nous pouvons supposer que la pénicilline n'a pas été administrée en quantité suffisante lors de la première crise. Pourtant nous n'avons pas vu dans la littérature médicale des méningites traitées par des injections intra-rachidiennes plus fortes. D'ailleurs la guérison obtenue nous assurait que nous étions dans la bonne voie.

Il est plus logique de penser que l'existence de foyers localisés, intra-craniens, a causé la rechute et la mort de cette malade. Le grand retard qu'il y eut avant de mettre en œuvre le traitement pénicillé est certainement à l'origine de ces complications. Retenons donc de ces observations l'importance de la précocité du traitement dans le devenir des méningites à pneumocoques.

OBSERVATION n° 13.

FE... Henriette.

La malade après un épisode grippal de 10 jours, présente un brusque syndrome méningé qui la fait hospitaliser le 4 février 1946. Une ponction lombaire ramène un liquide céphalo-rachidien louche, riche en pneumocoques.

Du 4 au 7 elle reçoit 20.000 U.O. en intra-rachidiennes et 100.000 en intra-musculaires chaque jour. Son état va sans cesse s'améliorant et elle sort guérie le 9 février, n'ayant eu en tout que :

— 80.000 U.O. en intra-rachidiennes.

— 400.000 U.O. en intra-musculaires.

Mais le 25 mars, elle rechute et retourne à l'hôpital. Son syndrome méningé n'est pas accentué. Un nouveau traitement de pénicilline remet tout en ordre. Nous n'avons pu avoir d'autres renseignements.

C'est le seul cas où les injections intra-musculaires aient été administrées pendant si peu de temps. C'est la seule observation où nous avons noté une rechûte franche après convalescence sans cause pathologique décelable. Il faut certainement en incriminer un traitement trop court, surtout par voie générale.

Avec l'observation précédente qui nous montre la nécessité d'instituer une thérapeutique aussi rapidement que possible, celle-ci retiendra notre attention, car elle nous révèle toute l'importance prise par un traitement prolongé, aussi bien localement que par voie générale.

OBSERVATION n° 14.

VIT... J.

Enfant guéri d'une méningite à pneumocoques après 800.000 unités de pénicilline, dont 100.000 par voie intra-rachidienne (20.000 par jour).

OBSERVATION n° 15

Madame A...

Vient du service du Docteur Periot. Guérison obtenue avec 1.720.000 U.O. en injections intra-musculaires et 180.000 en intra-rachidiennes à raison de 20.000 U. par jour.

Si nous présentons les observations qui suivent malgré leur brièveté, c'est qu'elles présentent la particularité de se rapporter à des cas traités de janvier à mars 1946 et qui se sont tous terminés par la mort. Nous regrettons l'absence de renseignements complémentaires, ils nous auraient permis de discuter les causes de ces échecs.

OBSERVATION n° 16.

M... C,

Syndrome méningé post otitique. Présence de nombreux pneumocoques dans le liquide céphalo-rachidien. Etat très grave. Décès rapide en 24 heures, permettant seulement l'injection de 20.000 U.O. de pénicilline par voie intra-rachidienne et de 250.000 par voie intra-musculaire.

OBSERVATION n° 17.

RAY...

Méningite post otitique. Décès malgré 300.000 U.O. de pénicilline, dont 40.000 par voie intra-rachidienne. (20.000 par jour),

OBSERVATION n° 18.

COMB... M., 16 ans.

Malade du centre des contagieux où elle était entrée pour une méningite à pneumocoques. Décès en 3 jours, malgré 600.000 unités de pénicilline.

OBSERVATION n° 19.

ESP... Ph., 42 ans.

Syndrome méningé aigu, très grave avec violentes névralgies du trijumeau. En même temps nous notons un délire violent, de l'hyperthermie et des signes de paralysie des nerfs moteurs oculaires communs et du facial. Ce tableau clinique est survenu après la guérison clinique d'une pneumonie gauche, seulement le malade a été hospitalisé trois jours après le début de ces signes méningés et il est mort malgré 3.240.000 unités dont 280.000 par voie intra-rachidienne (20.000 par jour).

OBSERVATION n° 20.

P... Denise.

Méningite à pneumocoques post traumatique. Décès rapide après injection de 300.000 U.O. dont 60.000 par voie intra-rachidienne.

OBSERVATION n° 21.

Ro... R.

C'est après une intervention sur le sinus frontal que ce sujet a fait sa méningite à pneumocoques. Il mourut en 36 heures après avoir reçu 60.000 U.O. dans le rachis en

3 injections de 20.000 unités et 250.000 par voie intramusculaire.

Comme nous l'avons dit plus haut, faute d'autres détails nous ne pouvons tirer aucun renseignement de ces cas. Toute fois certains de ces échecs semblent s'expliquer par un traitement tardif, telles les observations 18 et 19, d'autres par l'évolution foudroyante de la maladie qui ne laissait pas à la pénicilline le temps d'agir. De pareils cas étaient peut-être justifiables d'un traitement plus intensif.

On ne s'attarda donc pas dans le service à des doses aussi faibles et on décida de les doubler par voie intrarachidienne, en donnant 40.000 unités par 24 heures en deux injections de 20.000 unités chacune. Cette technique était d'autant plus justifiable, que le malade de l'observation n° 2 avait été traité de cette façon avec succès et sans accident.

Les observations qui suivent se rapportent à des cas traités par la même méthode, c'est-à-dire 200.000 unités en injections intra-musculaires et 40.000 en intrarachidiennes en 2 injections tous les jours.

OBSERVATION n° 22.

BATT... R., 22 ans.

Méningite à pneumocoques après encéphalographie par voie lombaire pratiquée en clinique neurologique. Il passe au centre le 4 avril dans un état sub-comateux avec agitation violente et hyperthermie. Le liquide céphalo-rachidien est très riche en pneumocoques.

Deux jours après le début du traitement, non seulement le malade est sorti du coma, mais l'apyrexie est totale et les signes méningés très atténués. Les injections intrarachidiennes sont faites cependant quatre jours

encore et les intra-musculaires pendant 16 jours. Il a reçu en tout :

- 3.200.000 U.O. par voie intra-musculaire.
- 180.000 U.O. par voie intra-rachidienne.

OBSERVATION n° 23.

P... 25 ans.

Entré le 3 avril pour un syndrome méningé particulièrement aigu. En deux jours la guérison clinique est obtenue. Les injections intra-rachidiennes furent faites pendant six jours et celles intra-musculaires pendant 16 jours. A sa sortie il avait totalisé :

- 240.000 U.O. par voie intra-rachidienne.
- 3.200.000 par voie intra-musculaire.
- 60 g. de sulfamides.

Le 9 ce malade avait présenté une légère recrudescence de ses signes méningés avec une température subfébrile. L'examen du liquide céphalo-rachidien pratiqué à deux reprises différentes durant cette courte période, donna les formules suivantes :

Au moment de la crise :

- éléments 36,2 mm³.
- polynucléaires 4,8.
- lymphocytes 24,4.
- mono 6,4.
- albumine 0 g. 40.

Puis à la défervescence, après l'arrêt des injections :

- éléments 8,4 mm³.
- polynucléaires 1,6.
- lymphocytes 6,8.

Le liquide était clair et sans germes. Les symptômes ont rétrocedé en même temps que l'arrêt des injections et parallèlement à la diminution des lymphocytes.

OBSERVATION n° 24

MA... F.

Entré le 21 mars pour une méningite gravée avec hypertermie, raideur de la nuque, liquide purulent riche en pneumocoques.

Le 22 le malade était apyrétique, le 23 son liquide céphalo-rachidien ne présentait plus de pneumocoques, sa formule était la suivante :

- éléments 14 mm³.
- polynucléaires 9.
- lymphocytes 2.
- placards 3.

Les signes cliniques qui s'étaient améliorés, redevenaient plus intenses quelques jours après. La température remontait à 38°-39°. La formule du liquide céphalo-rachidien s'était ainsi transformée :

- éléments 214 mm³.
- lymphocytes 90 %.
- placards 10 %.
- absence de pneumocoques.

Comme pour le malade précédent tout est rentré dans l'ordre avec l'arrêt du traitement qui avait consisté en l'administration de :

- 80 g. de sulfaméthyldiazine.
- 420.000 U.O. de pénicilline localement.
- 4.680.000 par voie générale.

OBSERVATION n° 25.

L... 34 ans.

Entré le 24 mars 1946. Etat d'une extrême gravité. La violence du délire avait nécessité le camisolage. La température était à 40°.

Ici les injections intra-rachidiennes furent portées à 30.000 unités, deux fois par jour au lieu de 20.000. La pénicilline par voie générale et les sulfamides per os étaient administrées comme auparavant.

Au bout de deux jours tout était rentré dans l'ordre. Mais le 28, malgré le traitement, la température remontait à 38° et les signes méningés reprenaient de l'importance. L'examen du liquide céphalo-rachidien fait le 30, donne la formule suivante :

- éléments 50 mm³.
- lymphocytes 93 %.
- polynucléaires 7 %.

Ces éléments vont augmenter avec le nombre des injections intra-rachidiennes, puisque le 1^{er} avril ils s'élèvent à 800 mm³ avec 85 % de lymphocytes.

Puis les injections intra-rachidiennes étant abandonnées, le nombre des éléments tombe aussitôt à 27 mm³. De même les signes méningés s'apaisent et la température retombe à la normale.

Il faut noter dans ces observations ; la rapidité du résultat favorable. 48 heures après la première injection, nous avons dans tous les cas observé l'apyrexie, l'atténuation des signes méningés, parfois la guérison clinique.

Par contre les trois derniers malades, ont tous présenté un syndrome méningé après la guérison apparente.

Il est survenu au cours des injections intra-rachidiennes, deux à trois jours après l'apyrexie, et s'est accompagné de tous les signes habituels de la méningite, mais beaucoup plus atténués. La température notamment n'a jamais dépassé 38°.

Pouvions-nous dans ces cas-là, parler de rechûtes ? Trop d'éléments plaident en faveur d'une méningite pénicillique en tous points analogue à celles rencontrées au cours des injections intra-rachidiennes de sérum, pour hésiter un instant.

Dans toutes ces formules, en effet, les polynucléaires

disparaissent au profit des lymphocytes. Formules qui tendent vers la guérison dira-t-on ? Mais ces éléments au lieu de diminuer augmentent avec le nombre des injections intra-rachidiennes (ils passent de 50 à 800 dans un cas). En même temps les signes cliniques s'aggravent.

Dès l'arrêt des injections, les phénomènes méningés s'apaisent, les éléments disparaissent presque, passant aussitôt dans le même cas de 800 à 27.

En outre les pneumocoques ont toujours été invisibles durant cette période.

Enfin, s'il s'agissait de rechute, l'abandon du traitement aurait entraîné l'aggravation et non la guérison.

CONDUITE GENERALE DU TRAITEMENT

Sur les 25 malades présentés, nous avons eu :

- 7 méningites post-otitiques avec 5 guérisons et 2 décès.
- 3 méningites post-pneumoniques avec 1 guérison et 1 décès.
- 4 méningites traumatiques avec 2 guérisons et 2 décès.
- 11 en apparence avec 8 guérisons et 2 aggravations. soit environ 65 % de guérisons.

Les échecs observés peuvent s'expliquer soit par une évolution foudroyante n'ayant pas laissé à la pénicilline le temps d'agir, soit par un traitement tardif, (obs. 3. 6. 12. 18.). Une technique plus précise et plus énergique, telle qu'elle a été instituée pour les derniers malades et celui de l'observation n° 2, dont l'état était pourtant des plus graves, nous aurait peut-être donné un taux plus élevé de guérisons. Il n'est pour cela qu'à comparer les pourcentages obtenues avec les deux méthodes.

Avec la première, sur 20 malades traités, 11 guérisons, soit 55 %.

Avec la seconde, sur 5 malades traités, 5 guérisons, soit 100 %. (Obs. 2. 22. 23. 24. 25.). Pourtant le malade de l'observation n° 2 a été traité tardivement et la forme clinique de la méningite des malades 23. 24. 25. était d'un pronostic très sévère.

C'est pourquoi, tout en insistant sur l'importance d'un

traitement précoce, il faudra surtout veiller à ce que ce dernier soit énergique d'emblée et poursuivi longtemps, ainsi que les derniers malades du service ont été traités.

1°) Dès les premiers symptômes constatés, donner les sulfamides (sulfaméthylidiazine) actuellement aux doses habituelles. Débuter généralement à 8 g. La cure s'étendra sur une semaine de 10 jours.

2° Pénicilline.

a) par voie intra-musculaire une dose journalière de 200 à 300.000 unités semble un minimum au-dessous duquel il ne faut pas descendre. Ce traitement sera poursuivi pendant 10 jours et même 16 jours après l'arrêt des injections intra-rachidiennes. On pourra le cesser au début de la convalescence.

b) par voie intra-rachidienne 20.000 unités deux fois par jour (30.000 même dans les cas très graves, obs. 25.) chez l'adulte. 10 à 15.000 chez l'enfant. Au bout de 48 h. on note sinon la guérison, tout au moins la disparition des pneumocoques du liquide céphalo-rachidien ainsi que l'apyrexie et la nette régression du syndrome méningé. Généralement 3 à 5 jours de traitement suffisent (7 jours dans l'obs. 25) ensuite on aura recours si besoin, à des injections quotidiennes. Tout dépendra de la gravité du pronostic.

Si après la rémission du début, le médecin assiste à une recrudescence des signes méningés, il devra avant de recommencer ou d'intensifier les injections intra-rachidiennes, avoir recours à un examen du liquide céphalo-rachidien qu'il renouvellera par la suite. En étudiant l'évolution de la formule, il verra s'il est devant une rechute ou une méningite pénicillaire telle qu'elle a été constatée plus haut. Dans ce cas si les injections intra-rachidiennes ont été suffisantes, elles pourront être arrêtées, la guérison suivra.

C'est le seul incident signalé avec ce traitement. Il n'a pas eu de suites. Dans les autres cas il y a lieu de noter également :

— une rétention vésicale (obs. 8) survenue 2 jours après l'arrêt des injections intra-rachidiennes et ayant rapidement cessé par la mise en place d'une sonde à demeure.

— un clocher thermique le 6^e jour du traitement avec retour de la température à la normale dès le lendemain.

Puisque tous ces accidents sont aussi sans gravité, rien n'empêche la mise en œuvre d'un traitement tel qu'il a été indiqué plus haut. On évitera bien souvent ainsi :

a) ces états d'anémie et de cachexie auxquels nous ont habitués les longues cures de sulfamides. Celles-ci tout en étant importantes au début, pourront être par la suite diminuées, grâce à l'importance donnée aux injections intra-musculaires de pénicilline.

b) des complications diverses et des rechutes. Celles-ci ne se sont jamais produites chez les derniers malades. Par contre elles ont été constatées trois fois dans le service, chez les sujets traités au début.

Observation n° 8 : La stérilisation du foyer infectieux par une intervention chirurgicale devait aboutir à la guérison.

Observation n° 13 : Ici c'est semble-t-il, l'insuffisance du traitement et dans son intensité et dans sa durée, qui a été la cause de la rechute dont la guérison a été définitive.

Observation n° 10 : La rechute a sans doute été liée à une localisation intra-cérébrale et favorisée par l'état du malade.

c) une accoutumance des germes, comme pour les sulfamides. Bien que la guérison de ces rechutes semble

le contredire, cette résistance acquise a été démontrée expérimentalement. D'autres auteurs, en particulier dans les gonococcies, commencent à la constater.

Seul un traitement précoce, énergique, d'emblée et prolongé pourra mettre à l'abri de pareilles éventualités tout en améliorant le pronostic de façon notable.

CONCLUSIONS

Nous espérons avoir démontré dans cette brève étude l'importance de la pénicilline dans le pronostic des méningites à pneumocoques.

Si au début de cette thèse nous avons insisté sur quelques notions théoriques, c'était pour mieux comprendre l'utilisation et l'action de la pénicilline dans les méningites. Nous avons à dessein relaté les résultats obtenus au cours des premières années d'un traitement, beaucoup plus inspiré de ces idées que de l'expérience. Ainsi nous avons remarqué que par crainte des accidents, les injections intra-rachidiennes étaient inférieures à 20.000 unités. Le traitement par voie générale était souvent négligé au profit des sulfamides. D'où des échecs et des rechutes qui auraient pû être évités avec un traitement plus énergique.

C'est dans cette intention que furent présentées les observations du centre. Sur 25 sujets nous avons obtenu 11 guérisons, mais si nous groupons les cas traités avant 1946, nous avons seulement 55 % de succès et après cette date, les sujets traités suivant une autre technique, ont tous été guéris, malgré parfois la gravité de leur méningite.

Nous avons ainsi conclu à l'importance d'un traitement précoce, intensif et prolongé, à la nécessité pour cela de faire au début, des injections bi-quotidiennes dans le ra-

chis à des doses de 20.000 unités chacune au minimum. Si le traitement local est primordial, le traitement par voie générale doit être également poursuivi jusqu'à la convalescence à des doses supérieures à 200.000 unités par jour. Les accidents observés comme la méningite pénicillique, la rétention d'urine et un clocher thermique, d'un jour seulement, sont sans gravité.

Ainsi seront évités bien des rechûtes et des échecs, et peut-être aussi une accoutumance des germes signalée par quelques praticiens, et que pouvait favoriser un traitement insuffisant.

SERMENT D'HIPPOCRATE

En présence des Maîtres de cette Ecole, de nos chers condisciples et devant l'effigie d'Hippocrate, je promets et je jure, au nom de l'Etre suprême, d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la Médecine. Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent, et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail. Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe ; ma langue taira les secrets qui lui seront confiés et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime. Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ! Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque.

BIBLIOGRAPHIE

- E. APPELBAUN, J. NELSON. La Pénicilline dans le traitement de la méningite à pneumocoques. Etude de 67 cas consécutifs. (Journal of the American Association Vol. n° 11 - 14 Juillet 1945 P. 478-781).
- H. CAIRUS, E. S. DUTHIE, H. V. SMITH. La méningite pneumococcique traitée par la pénicilline. (The Lancet, Londres 1 n°21 - 20 Mai 1944 P. 655-659).
- Med. Lieut. CURTILLET. Méningite à pneumocoques traitée par la pénicilline et guérie. (Réunion médico-chirurgicale de la 1^{re} Armée Française 25 Février 1945 - P.M. n° 46 17 Novembre 1945 P. 625).
- Ed. JEQUIER DOGE, R. LAPP. Deux cas de méningites à pneumocoques guéries par la pénicilline (Revue Médicale de la Suisse Romande. Lausanne 65. n° 7. Juillet 1945. P. 432-439).
- Guy JOUVE. La pénicilline et son emploi thérapeutique. Travail du centre de pénicilline de Marseille. Service de MMrs. les Professeurs MATTEI et RECORDIER. (Thèse Faculté de Médecine de Marseille 10 Janvier 1946. n° 3. P. 73-75).
- O. LABBY. New-York. J. A. M. A. 14 Avril 1945. Un cas de méningite à pneumocoques à rechutes.
- L. LANGEVIN, M. PAGET, J. EEFRAUD, P. MICHAUX, J. VAN AGT. Méningite à pneumocoques traumatiques chez une malade porteuse d'un ostéome du sinus frontal. Plusieurs rechutes. Actoin des sulfamides, de la pénicilline et de l'exérèse de l'ostéome. (Bul. Men. de la Sté Mle des Hôpitaux de Paris n° 3. 4. 5. 6. 7. 1946. Séance du 8 Février 1946. Pages 112-117).
- LEWIS, K. SWEET. (Washington) E. DUNCOFF, STANLEY. (Boston) BARRY, F. DAVLING (Washington) Lieut. MARK H. LEPPER. Le traitement de la méningite à pneumocoques par la pénicilline. (J. A. M. A. 3 Février 1945).
- MARTIN, B. SUREAU, A. VITTOZ. Un cas de méningite à pneumocoques sulfamido-résistants traités par la pénicilline. (Bul. et Mém. de la Sté Mle des Hôpitaux de Paris. Séance 17 Mars 1944 n° 11-12 1944. Pages 117 120).

- MARTIN, SUREAU, BENOD, NITTI. La pénicilline et ses applications cliniques. Pages 98-101).
- MATTEI, PAILLAS, TRISTAN, Mme BOUDONCLE. Méningite à pneumocoques, consécutive à une fracture sinuso-éthmoïdale. Amélioration puis rechute rapide après pénicillinothérapie. Guérison par fermeture de la brèche ostéo-méningée et nouveau traitement pénicillé. (Sté Mla des Hôpitaux de Paris. Séance 15 Mars 1946).
- B. P. SEPSON; C. M. W. WHITTY. Méningite pneumococcique consécutive à un traumatisme cranien traitée par la pénicilline intra-rachidienne. (LAUCET Londres. 250 n° 6390. 19 Février 1946. P. 228-232).
- E. SIEGAL. Myélite transverse suivant la guérison d'une méningite à pneumocoques traitée par la pénicilline intra-rachidienne. (Journal Of Américan Médical Association Chicago 129 n° 8 20 Octobre 1945. Pages 547-550). (La semaine des Hôpitaux de Paris 22° An. n° 4. 28 Janvier 1946 Pages 167).
- L. ROQUES. Convulsions consécutives aux injections intra-rachidienne de pénicilline. P.M. 31 Août 1946. Pages 565.
- H. V. SMITH, E.S. DUTHIE, H. CAIRUS. Chimiothérapie de la méningite pneumococcique pénicillé intra-rachidienne et sulfadiazine. LAUCET Londres 250 n° 6389. 9 Février 1946. Pages 183-185.
- J. TAPIE, R. SOREL, J. LAPORTE, GUINSBOURG, M. ENJALBERT, Mlle TREVISAN. Au sujet de deux observations de méningites à pneumocoques guéries, l'une chez l'adulte par les sulfamides, l'autre chez l'enfant par la pénicilline. (Sté de Méd. Chir. et Pharm. de Toulouse. Séance du 22 Juin 1945). - (Toulouse Médical n°7 Juillet 1945 Pages 351 in P.M. 36. 8 Septembre 1945. Pages 484).
- W. WHITE, F. D. MURPHY, J.S. LOCKWOOD, H. F. FLIPPIN. Pénicilline dans le traitement des méningites à pneumocoques, à streptocoques à staphylocoques. (Américan Journal of the médical sciences. Philadelphia vol. 210. n° 1 Juillet 1945. Pages 1-17).
- N. VEZINA. Convulsions provoquées par des injections intraspinales de pénicilline. (Union Médicale du Canada. 1940-75-533-642).
- X... Un cas de méningite à pneumocoques sulfamido-résistants traité par la pénicilline. (Le siècle Médical XXVI An. n° 356. Avril 1944 P.I.).
-

ACHEVE D'IMPRIMER
le 26 Janvier 1948
sur les Presses
des
EDITIONS PROVENÇALES

I. 44

E. 23

